

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: 84102979.6

(51) Int. Cl.³: **C 07 D 403/06**
A 61 K 31/495

(22) Anmeldetag: 17.03.84

(30) Priorität: 21.03.83 US 477008

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
 24.10.84 Patentblatt 84/43

(84) Benannte Vertragsstaaten:
 AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: Boehringer Ingelheim Ltd.
 90 East Ridge P.O. Box 368
 Ridgefield, Conn 06877(US)

(72) Erfinder: Devlin, John P., Dr.
 57 Montgomery Street
 Poughkeepsie New York 12601(US)

(72) Erfinder: McNeil, Daniel W.
 21 Rita Drive RR 5
 Box 407, New Fairfield Connecticut 06810(US)

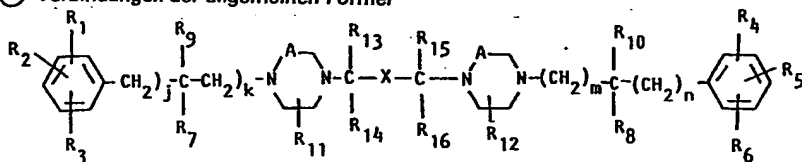
(72) Erfinder: Keirns, James J., Dr.
 55 Mill Plain Road Unit 17-2
 Danbury Connecticut 06810(US)

(72) Erfinder: Barsumian, Edward L.
 55 Mill Plain Road Unit 17-1
 Danbury Connecticut 06810(US)

(74) Vertreter: Wehlmann, Gisela, Dipl.Chem. et al,
 BOEHRINGER INGELHEIM ZENTRALE GMBH ZA Patente
 Postfach 200
 D-6507 Ingelheim am Rhein(DE)

(54) Bis-(Piperazinyl)- bzw. Homopiperazinyl-Alkane.

(57) Verbindungen der allgemeinen Formel



worin

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ und R₆ die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die Hydroxygruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Acyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogen, Trihalogenmethyl, Di-(Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen-amino (Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen-carbonyl, Nitro, Cyano oder Acyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen;

R₇ und R₈ die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Methyl, Hydroxy, Carboxy, (Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen-carbonyl, Hydroxymethyl, Phenyl oder p-Chlorphenyl;

R₉ und R₁₀ Wasserstoff oder Methyl

j und k Indices von 0-3, insgesamt jedoch nicht mehr als 4;

m und n Indices von 0-3, insgesamt jedoch nicht mehr als

4;

A -CH₂- oder -CH₂-CH₂-; oder

R₇ und R₈ zusammen oder R₉ und R₁₀ zusammen Oxo, mit der Maßgabe, daß k oder m von 0 verschieden sind; oder R₇ und R₈ zusammen und R₉ und R₁₀ zusammen Oxo, mit der Maßgabe, daß k und m von 0 verschieden sind; oder R₁₁ und R₁₂, die gleich oder verschieden sein können, einen bis vier Methylsubstituenten an den Kohlenstoffatomen eines Piperazinrings (A = -CH₂-);

R₁₃, R₁₄, R₁₅ und R₁₆, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder Methyl, oder R₁₃ und R₁₄ zusammen und/oder R₁₅ und R₁₆ zusammen Oxo; und

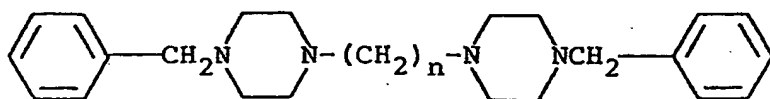
X eine Alkylenkette mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, bedeutet und deren physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Die Verbindungen und ihre Salze sind wertvolle Antiallergika und entzündungshemmende Mittel.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Bis-(Piperazinyl- bzw. Homopiperazinyl)-Alkane und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze, Verfahren zur Herstellung der Verbindungen, diese enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen und ihre Verwendung als Antiallergika und entzündungshemmende Mittel.

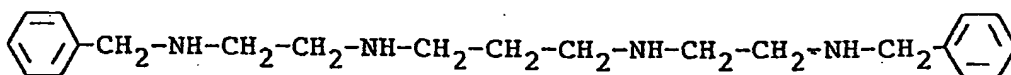
Stand der Technik

Verbindungen der Formel

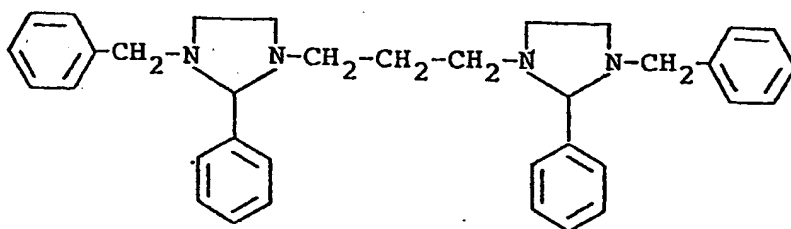


worin n eine der Zahlen 2, 6, 8, 9 oder 10 bedeutet, werden von S. Chiavarelli, P. Mazzeo, F. Costa und A.M. Russo in Farmaco, Ed. Sci. 20, 229 (1965) beschrieben; sie besitzen eine curare-ähnliche Wirkung.

J. van Alpen beschreibt in Rec. Trav. Chim. 55, 835 (1936) die Synthese von Polyaminen der Formeln

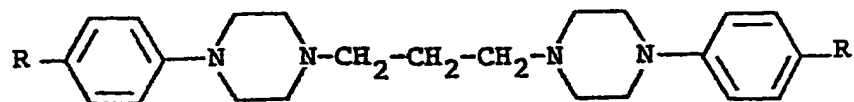


und



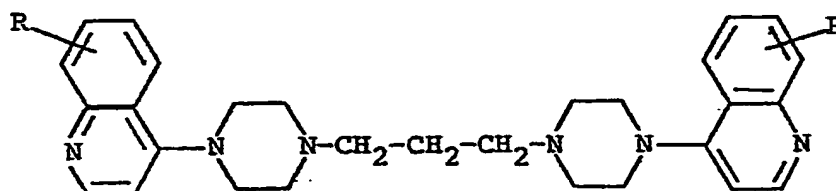
ohne Hinweis auf eine biologische Wirksamkeit.

Die Arbeit von C.B. P llard, W.M. Laut r und N.O. Nuessle in J. Org. Chem. 24, 764 (1959) befasst sich mit der Herstellung von Verbindungen der Formel



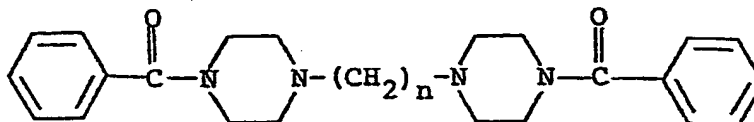
worin R Wasserstoff, Alkyl oder Halogen bedeutet. Auch hier werden keine Angaben zur Wirksamkeit gemacht.

Im Belgischen Patent Nr. 633,453 werden Verbindungen der Formel



worin R Halogen oder Alkoxy bedeutet, mit Antimalaria-, anthelmintischer und amöbicider Wirkung beansprucht.

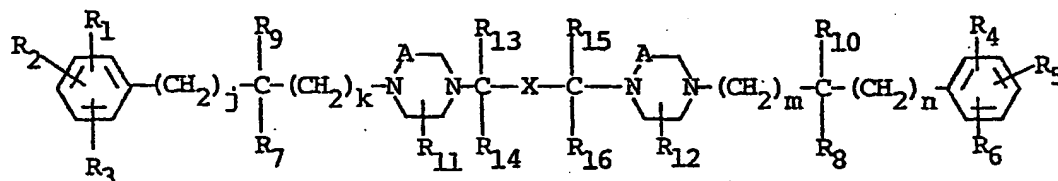
Schließlich beschreiben M.J. Dorokhova, V.A. Chernow, S.M. Minakova, O. Y.Tikhonova und A. N. Zamskaya, Khim.-Farm. Zh., 10, 36 (1976), (C. A. 85, 78079) Verbindungen der Formel



worin n eine der Zahlen 2, 3, 6 oder 10 bedeutet. Diese Verbindungen dienen als Ausgangsstoffe für die Verbindungen der allgemeinen Formel VI.

Die Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Bis-(Piperazinyl- bzw. Homopiperazinyl)-Alkane der allgemeinen Formel



worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 und R_6 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die Hydroxygruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Acyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogen, Trihalogenmethyl, Di-(Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen)-amino, (Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen)-carbonyl, Nitro, Cyano oder Acyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen;

R_7 und R_8 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Methyl, Hydroxy, Carboxy, (Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen)-carbonyl, Hydroxymethyl, Phenyl oder p-Chlorphenyl;

R_9 und R_{10} Wasserstoff oder Methyl;

j und k Indices von 0 bis 3, insgesamt jedoch nicht mehr als 4;

m und n Indices von 0 bis 3, insgesamt jedoch nicht mehr als 4;

A $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

oder

R_7 und R_9 zusammen oder R_8 und R_{10} zusammen Oxo mit der Maßgabe, daß k oder m von 0 verschieden sind; oder

R_7 und R_9 zusammen und R_8 und R_{10} zusammen Oxo mit der Maßgabe, daß k und m von 0 verschieden sind;

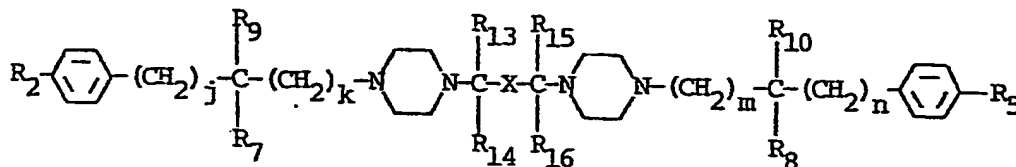
R_{11} und R_{12} , die gleich oder verschieden sein können, einen bis vier Methylsubstituenten an den Kohlenstoffatomen eines Piperazinrings ($A = -CH_2-$);

R_{13} , R_{14} , R_{15} und R_{16} , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder Methyl; oder

R_{13} und R_{14} zusammen und/oder R_{15} und R_{16} zusammen Oxo; und

X eine Alkylenkette mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, bedeutet und deren physiologisch unbedenkliche Säureadditionssalze.

Eine bevorzugte Untergruppe bilden Verbindungen der allgemeinen Formel



worin j , k , m und n jeweils 0, 1 oder 2;

R_2 und R_5 Wasserstoff, Chlor, Methyl oder niederes Alkoxy;

R_7 und R_9 beide Wasserstoff, oder, im Falle $k \neq 0$, einer der Rest R_7 und R_9 Wasserstoff und der andere Hydroxy, oder, im Falle j und $k = 0$, einer der Reste R_7 und R_9 Wasserstoff und der andere $-C_6H_4-R_2$,

oder, im Falle $k \neq 0$, beide Reste R_7 und R_9 zusammen Oxo;

R_{13} , R_{14} , R_{15} und R_{16} , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder Methyl, oder

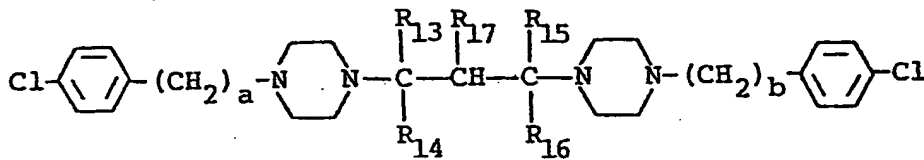
R_{13} und R_{14} zusammen und/oder R_{15} und R_{16} zusammen Oxo;

R_8 und R_{10} beide Wasserstoff oder, im Falle $m \neq 0$ einer der Reste R_8 und R_{10} Wasserstoff und der andere Hydroxy, oder

einer der Reste R_8 und R_{10} Wasserstoff und der andere $-C_6H_4-R_5$ oder $-COO-$ (Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen), oder, im Falle $m \neq 0$, beide Reste R_8 und R_{10} zusammen Oxo und

X eine Alkylenkette mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, bedeutet und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R_{13} und R_{14} Wasserstoff oder zusammen Oxo;

R_{17} Wasserstoff oder Hydroxy;

R_{15} und R_{16} Wasserstoff oder zusammen Oxo; und

a und b jeweils 1, 2, 3 oder 4 bedeuten

und deren pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze.

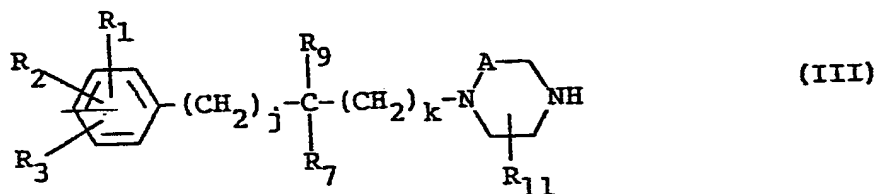
Die neuen Verbindungen können nach verschiedenen Verfahren erhalten werden:

Verfahren A

Umsetzung eines Equivalents einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} und X die oben angegebene Bedeutung haben und Y und Z reaktive Gruppen bedeuten, die mit einem Amin unter Bildung einer Kohlenstoff-Stickstoffbindung reagieren, wie beispielsweise Chlor, Brom, Jod, aktivierter Ester, Hydroxy, Schwefelsäureester, Sulfonsäureester und dergleichen mit mindestens zwei Equivalents einer Verbindung der allgemeinen Formel

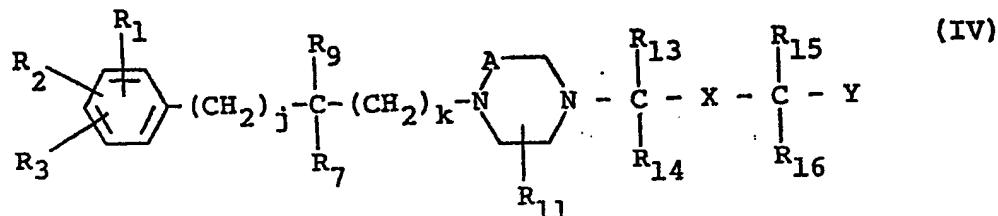


worin R_1 , R_2 , R_3 , R_7 , R_9 , R_{11} , j, k und A die obengenannte Bedeutung besitzen.

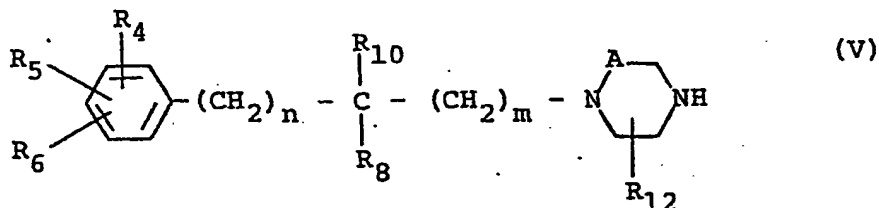
Nach diesen Verfahren werden ausschließlich symmetrische Verbindungen der Formel I erhalten.

Verfahren B

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_7, \text{R}_9, \text{R}_{11}, \text{R}_{13}, \text{R}_{14}, \text{R}_{15}, \text{R}_{16}, \text{X}, \text{Y}, j, k$ und A die oben angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

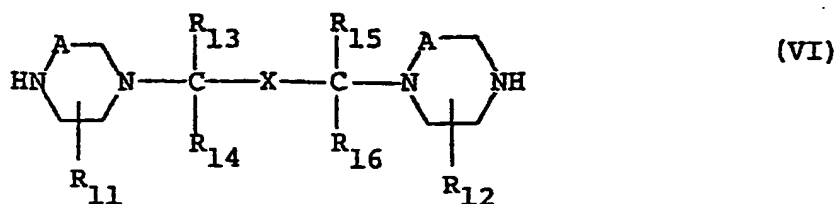


worin $\text{R}_4, \text{R}_5, \text{R}_6, \text{R}_8, \text{R}_{10}, \text{R}_{12}, m, n$ und A die oben angegebene Bedeutung haben.

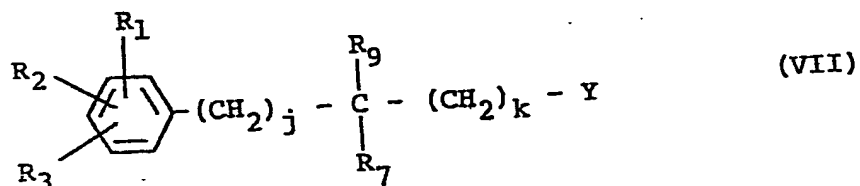
Nach diesem Verfahren können sowohl symmetrische als auch unsymmetrische Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten werden.

Verfahren C

Verbindungen der allgemeinen Formel I, die mit Bezug auf die zentrale Gruppe X symmetrisch sind, können hergestellt werden durch Reaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



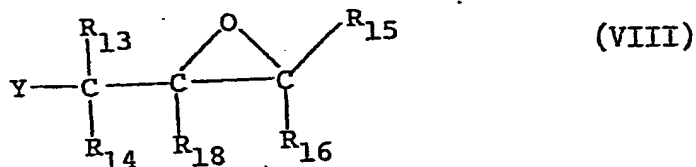
worin R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , X und A die oben angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R_1 , R_2 , R_3 , R_7 , R_9 , Y, j und k die oben angegebene Bedeutung haben.

Verfahren D

Solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen X ein Carbinol bedeutet, können auch hergestellt werden durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R_{13} , R_{14} , R_{15} und R_{16} die ob n angegebene Bedeutung haben,

R_{18} Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest bedeutet und

Y die gleiche Bedeutung hat wie in Formel II,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V.

Die in den Verfahren A bis D beschriebenen Kondensationsreaktionen können in Anwesenheit oder Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Verwendung finden können wäßrige oder organische interte Lösungsmittel, wobei die Wahl des Lösungsmittels von der Natur der Reaktionskomponenten abhängt. Beispiele solcher Lösungsmittel sind: Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dioxan, Ethoxyethanol und Alkanole mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, mit oder ohne Zusatz von Wasser; auch aromatische Kohlenwasserstoffe können verwendet werden. Vorzugsweise wird die Reaktion in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie Triethylamin, einem Alkalimetallcarbonat oder einem Alkalimetallhydroxid durchgeführt.

Die Reaktionstemperatur ist abhängig von den Ausgangsverbindungen und vom für diese Reaktion benützten Lösungsmittel und liegt zwischen Zimmertemperatur und der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemischs. Die Reaktionszeit ist temperaturabhängig und reicht von einigen Minuten bis zu mehreren Stunden.

Ein Endprodukt der allgemeinen Formel I, in dem R_7 und/oder R_8 Hydroxy bedeuten, kann erhalten werden durch Hydrierung einer Verbindung, in der R_7 und R_9 und/oder R_8 und R_{10} zusammen Oxo bedeuten mit üblichen Hydrierungsmitteln wie Natriumborhydrid in an sich bekannter Weise.

Man erhält so die entsprechende Hydroxyverbindung, deren Hydroxygruppe anschließend nach üblichen Methoden alkyliert oder acyliert werden kann.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind basisch und bilden daher Additionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren. Beispiele von nicht-toxischen, physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen sind solche die man durch Umsetzung mit einer Halogenwasserstoffsäure, vorzugsweise Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, mit Salpetersäure, Schwefelsäure, o-Phosphorsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Propionsäure, Buttersäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure p-Toluolsulfonsäure und dergleichen erhält.

Die Ausgangsverbindungen für die Verfahren A bis D sind bekannte Verbindungen oder können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Zum Beispiel sind Verbindungen der allgemeinen Formel III beschrieben im Britischen Patent Nr. 480,358 und in J. Am. Chem. Soc., 66, 263 (1944).

Die Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel IV ist aus zahlreichen Publikationen bekannt, zum Beispiel aus Helv. Chim. Acta 41, 1072 (1958) oder Monatshefte 87, 701 (1956).

Verbindungen der allgemeinen Formel VI werden beschrieben in Britischen Patent Nr. 480,358 und Khim.-Farm. Zh. 10, 36 (1976), referiert in C.A. 85, 78079.

Die im folgenden aufgezählten Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie ihre Säureadditionssalze können nach den oben beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

- 1,3-Bis-[4-(hydroxybenzyl)-1-piperazinyl]-propan-tetrahydrochlorid,
- 1,3-Bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-propan-tetrahydrochlorid,
- 1,3-Bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-2-hydroxypropan,
- 1,4-Bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-butan-hemihydrat,
- 1,3-Bis-(4-benzyl-1-piperazinyl)-propan-tetrahydrochlorid,
- 1,3-Bis-[4-(4-fluorbenzyl)-1-piperazinyl]-propan-tetrahydrochlorid,
- 1,3-Bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-1-oxopropan-trihydrochlorid,
- 1,3-Bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-1-methylpropan-tetrahydrochlorid-hemihydrat,
- 1,3-Bis-[4-(4-chlorbenzhydryl)-1-piperazinyl]-propan-dihydrochlorid-dihydrat,
- 1-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-3-[4-(2-ethoxycarbonyl-2-phenylethyl)-1-piperazinyl]-propan-tetrahydrochlorid-monohydrat,
- 1-[4-(4-chlorbenzyl-1-piperazinyl)-3-(4-phenacyl-1-piperazinyl)-propan-tetrahydrochlorid-monohydrat,
- 1,3-Bis-(4-phenacyl-1-piperazinyl)-propan-tetrahydrochlorid-monohydrat,
- 1,3-Bis-[4-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-propan-tetrahydrochlorid,
- 1,3-Bis-(4-phenethyl-1-piperazinyl)-propan-dihydrochlorid-dihydrat,
- 1-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-3-[4-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-1-piperazinyl]-propan-tetrahydrochlorid,
- 1,3-Bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-1,3-dioxopropan-dihydrochlorid-monohydrat,

- 1,3-Bis-[4-(4-chlorphenethyl)-1-piperazinyl]-propan,
1,3-Bis-[4-(1-phenyl thyl)-1-piperazinyl]-propan-tetra-
hydrochlorid,
1,3-Bis-[4-(4-chlorbenzyl-2,5-dimethyl-1-piperazinyl)]-
propan-tetrahydrochlorid-dihydrat,
1,3-Bis-[4-(4-methoxybenzyl)-1-piperazinyl]-propan,
1,3-Bis-[4-(3,4-dichlorbenzyl-1-piperazinyl)-propan-
tetrahydrochlorid,
1,3-Bis-[4-(2-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-propan-
tetrahydrochlorid,
1,3-Bis-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]-propan-
tetrahydrochlorid,
1,3-Bis-[4-(3-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-propan-
dihydrochlorid-monohydrat,
1,3-Bis-[4-(3-{4-chlorphenyl}-propyl)-1-piperazinyl]-propan-
tetrahydrochlorid-monohydrat,
1,3-Bis-[4-(4-butoxybenzyl)-1-piperazinyl]-propan,
1,3-Bis-[4-(4-acetoxybenzyl)-1-piperazinyl]-propan-
tetrahydrochlorid,
1,3-Bis-[4-(4-brombenzyl)-1-piperazinyl]-propan,
1,3-Bis-[4-(4-chlor-3-trifluormethylbenzyl)-1-piperazinyl]-
propan-tetrahydrochlorid
1,3-Bis-[4-{4-(4-chlorbenzyl)-2,3,5,6-tetramethyl}-1-
piperazinyl]-propan,
1,3-Bis-[4-{4-(4-chlorphenylbutyl)}-1-piperazinyl]-propan,
1-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-3-[4-(2-carboxy-2-
phenylethyl)-1-piperazinyl]-propan-tetrahydrochlorid,

- 1,3-Bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-homopiperaziny]-propan-tetrahydrochlorid,
1,3-Bis-[4-(3-{4-chlorphenyl}-propyl)-1-homopiperaziny]-propan-tetrahydrochlorid,
1,3-Bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-homopiperaziny]-1,3-dioxopropan.

Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, ohne sie jedoch zu beschränken:

Beispiel 1

1,3-Bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperaziny]-propan-tetrahydrochlorid

Eine Mischung von 10,5 g 1-(4-Chlorbenzyl)-piperazin, 9,5 g 1-Brom-3-chlorpropan und 100 ml Ethanol werden 17 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Sodann wird das Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung entfernt und das verbleibende Öl mit 200 ml 1M dibasischem Kaliumphosphat gemischt. Festes tribasisches Natriumphosphat wird solange zugegeben, bis ein pH-Wert von über 9 erreicht ist. Diese Mischung wird 5 mal mit 50 ml Ether extrahiert, der Ether verdampft, der Rückstand mit 100 ml 2M Phosphorsäure angesäuert und filtriert. Das wässrige Filtrat wird mit 2N Natronlauge basisch gestellt, wieder mit 250 ml Ether extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einleiten vom gasförmigen Chlorwasserstoff und Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser erhält man 5,8 g (39 % in der Theorie) der Titelverbindung in Form weißer Kristalle vom Fp. 261-274°C (Zers.)

Beispiel 21,3-Bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-2-hydroxypropan

Ein Gemisch aus 4,4 g Epichlorhydrin, 20,1 g 1-(4-Chlorbenzyl)-piperazin, 6,0 g Triethylamin und 50 g Ethanol werden drei Tage unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird durch Rotationsverdampfung aus dem Reaktionsgemisch entfernt und der Rückstand mit 2N Natronlauge basisch gestellt und 5 mal mit je 100 ml Ether extrahiert. Nach Trocknen des Etherextrakts über Magnesiumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels erhält man ein Öl, das sich beim Stehenlassen verfestigt. Nach Umkristallisieren aus Heptan erhält man 18,6 g (82 % der Theorie) 1,3-Bis [4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-2-hydroxypropan in Form farblose Kristalle vom Fp. 85-86,5°C.

Beispiel 31,4-Bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-butan-hemihydrat

Eine Mischung von 2,2 g 1,4-Dibrombutan, 4,2 g 1-(4-Chlorbenzyl)-piperazin, 2,8 g wasserfreiem Kaliumcarbonat und 20 ml Ethanol werden 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird sodann unter vermindertem Druck abgezogen und das zurückbleibende Öl 16 Stunden auf 160°C erhitzt. Danach wird das Öl in 50 ml heißem Wasser gelöst und 3 mal mit je 80 ml Ether extrahiert. Der Etherextrakt wird eingeeengt und das verbleibende Öl an eine Kieselgelsäule chromatographiert (Laufmittel Methylenchlorid Methanol/Ammoniumhydroxid 45:5:1). Die erhaltene braun-gefärbte feste Masse wird in Aceton gelöst und mit Wasser die Titelverbindung in Form weißer Kristalle vom Fp. 101-103°C ausgefällt.

Beispiel 41,3-Bis-(4-benzyl-1-piperazinyl)-propan-tetrahydrochlorid

Eine Mischung von 7,0 g 1-Benzylpiperazin, 3,2 g 1-Brom-3-chlorpropan, 4,0 g Triethylamin und 100 ml Ethanol werden 2 1/2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Sodann wird das Reaktionsgemisch in 1 Liter Ether gegossen und das ausgefallene Triethylaminsalz abfiltriert. Das Filtrat wird eingedampft und das verbleibende gelbe Öl in 100 ml Heptan gelöst und filtriert. Das Lösungsmittel wird durch Rotationsverdampfung entfernt und der Rückstand wiederum in 150 ml Ether gelöst. Durch Zufügen eines Überschusses an wasserfreier Salzsäure erhält man 8,8 g (82 % der Theorie) der Titelverbindung in Form weißer Kristalle vom Fp. 250-265°C.

Beispiel 51,3-Bis-[4-(4-fluorbenzyl-1-piperazinyl)]-propantetrahydrochlorid

-) Eine Lösung von 29 g p-Fluorbenzylchlorid in 50 g Ethanol wird tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 34,4 g Piperazin in 150 g Ethanol zugefügt. Durch ein kaltes Wasserbad wird die Reaktionstemperatur auf 20°C gehalten. Das Reaktionsgemisch wird weitere 1 1/2 Stunden gerührt und dann in 2 Liter Ether gegossen. Vom ausgefallenen Piperazin-Hydrochlorid wird abfiltriert und das Filtrat bis zu einem öligen Rückstand eingedampft, der an Kieselgel chromatographiert wird (Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol/Ammoniumhydroxid 45:5:1). Nach Aufarbeitung der entsprechenden Fraktionen erhält man 21,7 g (56 % der Theorie) 1-(4-Fluorbenzyl)-piperazin in Form einer farblosen Flüssigkeit.
-) Eine Mischung aus 5,8 g 1-(4-Fluorbenzyl)-piperazin, 3,2 g 1-Brom-3-chlorpropan, 4,0 g Triethylamin und 50 ml Ethanol wird 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann in 1 Liter Ether gegossen. Niederschlag wird abfiltriert und das

Filtrat zu einem Öl ingeengt. Dieses Öl wird in 100 ml Ether gelöst und mit einem Überschuß an wasserfreier Salzsäure das Tetrahydrochlorid ausgefällt, das nach Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser in einer Ausbeute von 3,3 g (29 % der Theorie) in Form weißer Kristalle vom Fp. 228-237°C (Zers.) erhalten wird.

Beispiel 6

1,3-Bis-[4-(4-chlor-benzyl)-1-piperazinyl]-1-oxo-propan-trihydrochlorid

Eine Mischung von 2,0 g 1-(4-Chlorbenzyl)-piperazin, 1,0 g Triethylamin, 20 g Xylol und 0,8 g 3-Brompropionylchlorid werden 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt und das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat mit einem Überschuß an mit Salzsäure gesättigtem Ether bis zur sauren Reaktion gegen Lackmus versetzt. Der erhaltene Niederschlag wird filtriert und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Man erhält 1,2 g (45 % der Theorie) der Titelverbindung in Form weißer Kristalle vom Fp. 222-250°C (Zers.).

Beispiel 7

1,3-Bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-1-methylpropan-tetrahydrochlorid-hemihydrat

Ein Gemisch von 7,3 g 1-(4-Chlorbenzyl)-piperazin, 2,8 g 1,3-Dibrombutan, 11,0 g Triethylamin und 50 ml Ethanol werden 48 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird durch Rotationsverdampfung entfernt, der Rückstand mit 100 ml Toluol vermischt und 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Sodann wird das Gemisch in 1 Liter Ether gegossen und filtriert. Das Filtrat wird zu einem Öl ingeengt und dieses an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol/Ammoniumhydroxid 45:5:1). Das erhaltene Öl wird in 100 ml Ether gelöst

und mit einem Überschuß wasserfreier Salzsäure ausgefällt. Der Niederschlag wird in Wasser gelöst und durch Zufügen von Aceton erneut ausgefällt; man erhält 1,2 g (11 % der Theorie) der Titelverbindung in Form weißer Kristalle vom Fp. 228-232°C.

Beispiel 8

1,3-Bis-[4-(4-chlorbenzhydryl)-1-piperazinyl]-propan-dihydrochlorid-dihydrat

Eine Mischung aus 7,4 g N-(p-Chlorbenzhydryl)-piperazin, 2,0 g 1-Brom-3-chlorpropan, 1,6 g Triethylamin und 25 g Ethanol werden 15 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit 5N Natronlauge alkalisch gestellt und 5 mal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und mit Chlorwasserstoff gesättigter Ether bis zur sauren Reaktion gegen Lackmus zugegeben. Der Niederschlag des Rohprodukts (2,5 = 27 % der Theorie) wird abfiltriert und durch Lösen in Methylenchlorid und anschließende Ausfällung durch Etherzugabe gereinigt. Man erhält weiße Kristalle der Titelverbindung vom Fp. 163-196°C. (Zers.).

Beispiel 9

1-[4-(4-Chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-3-[4-(2-ethoxycarbonyl-2-phenylethyl)-1-piperazinyl]-propan-tetrahydrochlorid-monohydrat

- a) Eine Mischung von 1,8 g Atropasäureethylester und 0,9 g Piperazin werden in einem Rundkolben gerührt. Nach dem Abklingen der exothermen Reaktion wird die Mischung auf 80°C erhitzt und weitere 20 Minuten gerührt. Sodann wird das Reaktionsgemisch über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die erhaltene feste Masse wird an Kieselgel chromatographiert, wobei man zunächst Ether und dann

Methylenchlorid/Methanol/Ammoniumhydroxid im Verhältnis 45:5:1 als Laufmittel verwendet. Das 1-(2-Ethoxycarbonyl-2-phenylethyl)-piperazin (0,75 g = 29 % der Theorie) kommt mit dem zweiten Laufmittel von der Kolonne und wird für die nachfolgende Reaktion ohne weitere Reinigung eingesetzt.

- b) Eine Mischung aus 3,0 g 1-Chlor-3-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-propan, 3,5 g Triethylamin, 3,7 g 1-(2-Ethoxycarbonyl-2-phenylethyl)piperazin und 50 ml Ethanol werden 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend in 1 Liter Ether gegossen. Die Mischung wird filtriert und das Filtrat eingedampft. Das verbleibende Öl wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol/ Ammoniumhydroxid 45:5:1). Man erhält 3,0 g eines Öls, das in 150 ml Ether gelöst wird; durch Zugabe eines Überschußes an wasserfreier Chlorwasserstoffsäure erhält man 3,4 g einer festen Masse. Diese wird wieder an Kieselgel chromatographiert, wobei als erstes Laufmittel Ether, als zweites ein Gemisch aus Methylenchlorid/Methanol/Ammoniumhydroxid im Verhältnis 45:5:1 verwendet wird. Das erhaltene Produkt wird, wie oben beschrieben, in das Hydrochlorid überführt, in Wasser gelöst und durch Zugabe von Aceton die Titelverbindung in einer Ausbeute von 1,1 g (15 % der Theorie) mit einem Fp. von 198-201°C als weiße Kristalle ausgefällt.

Beispiel 10

1-[4-(4-Chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-3-(4-phenacyl-1-piperazinyl)propan-tetrahydrochlorid-monohydrat

Eine Mischung von 4,1 g 1-Phenacylpiperazin, 5,7 g 1-Chlor-3-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]propan, 2,6 g Triethylamin und 35 ml Ethanol werden 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im

Rotationsverdampfer entfernt, dem Rückstand 150 ml Wasser zugfügt, und das Gemisch 3 mal mit 150 ml Ether extrahiert. Die etherische Lösung wird eingedampft und das verbleibende Öl an Kieselgel mit dem Laufmittel Methylenchlorid/Methanol/Ammoniumhydroxid (45:5:1) chromatographiert; man erhält 7,0 g (50 % der Theorie) rohes 1-[4-(4-Chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-3-(4-phenacyl-1-piperazinyl)propan in Form eines Öls. Dieses Öl wird in 200 ml Ether gelöst, mit einem Überschuß an wasserfreier Salzsäure das Hydrochlorid gefällt, die Fällung in Wasser aufgelöst und durch Zugabe von Aceton die Titelverbindung vom Fp. 211-218°C ausgefällt.

Beispiel 11

1-[4-(4-Chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-3-[4-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-1-piperazinyl]propan-tetrahydrochlorid

Eine Lösung von 3,0 g 1-[4-(4-Chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-3-(4-phenacyl-1-piperazinyl)propan in 50 ml Ethanol wird mit 3,0 g Natriumborhydrid gemischt. Die Mischung wird 4 Stunden gerührt und sodann das nicht umgesetzte Natriumborhydrid durch Zugabe von 25 ml Aceton zerstört. Die Lösungsmittel werden unter Vakuum entfernt und dem Rückstand 50 ml Wasser zugesetzt. Die Mischung wird 3 mal mit je 250 ml Ether extrahiert, das Lösungsmittel verdampft und das verbleibende Öl an Kieselgel mit dem Laufmittel Methylenchlorid/Methanol/Ammoniumhydroxid (45:5:1) chromatographiert. Die das Endprodukt enthaltende Fraktionen werden vereinigt, das Lösungsmittel verdampft, das verbleibende Öl in 100 ml Ether gelöst und das Hydrochlorid durch Zugabe von überschüssiger wasserfreier Salzsäure ausgefällt. Nach Lösen in Wasser und Ausfällen mit Aceton erhält man das Endprodukt in einer Ausbeute von 0,65 g (16 % der Theorie) in Form weißer Kristalle vom Fp. 240-248°C. (Zers.)

Beispiel 121,3-Bis-(4-phenacyl-1-piperazinyl)propan-tetrahydrochlorid-monohydrat

Eine Mischung von 6,1 g 1-Phenacylpiperazin, 2,4 g 1-Brom-3-chlorpropan, 3,1 Triethylamin und 50 ml Ethanol werden 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird verdampft, dem Rückstand 250 ml Wasser zugefügt und das Gemisch 3 mal mit 150 ml Ether extrahiert. Nach Verdampfen des Ethers wird das verbleibende Öl an Kieselgel mit dem Laufmittel Methylenchlorid/Methanol/Ammoniumhydroxid (45:5:1) chromatographiert. Die Fraktionen mit hoher Reinheit werden vereinigt, das Lösungsmittel verdampft, das verbleibende Öl in 150 ml Ether gelöst und mit einem Überschuß wasserfreier Salzsäure ausgefällt. Nach Lösen in Wasser und Ausfällung durch Zugabe von Aceton erhält man 1,3 g (14 % Der Theorie) der Titelverbindung vom Fp. 194-204°C in Form weißer Kristalle.

Beispiel 131,3-Bis-[4-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]propan-tetrahydrochlorid

Eine Lösung von 2,5 g 1,3-Bis(4-phenacyl-1-piperazinyl)propan in 50 ml Ethanol wird mit 2,5 g Natriumborhydrid gemischt und 4 Stunden gerührt. Das überschüssige Natriumborhydrid wird durch Zugabe von 25 ml Aceton zerstört und die Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung entfernt. Dem Rückstand werden 50 ml Wasser zugefügt und das Gemisch 3 mal mit je 150 ml Ether extrahiert. Nach Verdampfen des Ethers wird das verbleibende Produkt an Kieselgel mit dem Laufmittel Methylenchlorid/Methanol/Ammoniumhydroxid (45:5:1) chromatographiert. Das erhaltene Öl wird in 100 ml Ether gelöst und durch Zugabe von überschüssiger wasserfreier Chlorwasserstoffsäure die Titelverbindung in einer

Ausbeute von 0,75 g (22 % der Theorie) vom Fp. 233-240°C in Form weißer Kristalle ausgefällt.

Beispiel 14

1,3-Bis-(4-phenethyl-1-piperazinyl)-propan-dihydrochlorid-dihydrat

Eine Mischung aus 5,7 g 1-Phenethylpiperazin, 2,4 g 1-Brom-3-chlorpropan, 4,1 g Triethylamin und 30 ml Ethanol werden 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach werden 50 ml Wasser zugefügt, die Mischung durch Rotationsverdampfung auf etwa 40 ml eingengt und dieses Gemisch 3 mal mit je 150 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden eingedampft, das verbleibende braune Öl in 150 ml Ether gelöst und durch Zugabe eines Überschußes wasserfreier Salzsäure das Hydrochlorid ausgefällt. Es wird in Wasser gelöst und durch Zugabe von Aceton 3,1 g (37 % der Theorie) der Titelverbindung vom Fp. 210-225°C als weiße Kristalle erhalten.

Beispiel 15

1,3-Bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-1,3-dioxopropan-dihydrochlorid-monohydrat

Eine Mischung von 4,2 g 1-(4-Chlorbenzyl)piperazin, 1,4 g Malonsäure-dichlorid, 10 g Methylenchlorid und 2,0 g Triethylamin werden 60 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 2N Natronlauge alkalisch gestellt, die organische Schicht abgetrennt und die wässrige Phase 3 mal mit je 50 ml Ether, anschließend 3 mal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit 100 ml 2N Chlorwasserstoffsäure gemischt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit 2N Natronlauge basisch gestellt. Das verbleibende Öl wird gesammelt und an Kieselgel mit dem Laufmittel Methylenchlorid/Methanol/Ammoniumhydroxid (200:5:1)

extrahiert. Die geeigneten Fraktionen werden vereinigt, das Lösungsmittel verdampft, das verbleibende Öl in 100 ml Ether gelöst und mit einem Überschuß wasserfreier Salzsäure ausgefällt. Die Ausfällung wird aus Ethanol umkristallisiert; man erhält 1,3 g (22 % der Theorie) der Titelverbindung vom Fp. 199-206°C in Form leicht gelblicher Kristalle.

Beispiel 16

1,3-Bis-[4-(4-chlorphenethyl)-1-piperazinyl]-propan

Eine Mischung von 6,7 g 1-(4-Chlorphenethyl)piperazin, 2,4 g 1-Brom-3-chlorpropan, 3,1 g Triethylamin und 20 ml Ethanol wird 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit 50 ml Wasser verdünnt und durch Rotationsverdampfung auf etwa 50 ml eingeeengt. Das verbleibende Gemisch wird 3 mal mit je 150 ml Ether extrahiert und der Extrakt eingeeengt. Die zurückbleibende farblose feste Masse wird aus Heptan umkristallisiert; man erhält 3,3 g (45 % der Theorie) der Titelverbindung vom Fp. 87-88°C in Form weißer Kristalle.

Beispiel 17

1,3-Bis-[4-(1-phenylethyl)-1-piperazinyl]-propan-tetrahydrochlorid

Eine Mischung aus 7,6 g 1-(1-Phenylethyl)piperazin, 3,2 g 1-Brom-3-chlorpropan und 50 ml Ethanol wird 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Sodann wird das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, 50 ml Wasser zugefügt und die Mischung 3 mal mit je 150 ml Ether extrahiert. Das ethärische Lösungsmittel wird verdampft und das verbleibende Öl an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Methylenchlorid/Methanol/Ammoniumhydroxid 45:5:1). Das so erhaltene gelbe Öl wird in 150 ml Ether gelöst und mit überschüssigem wasserfreiem Chlorwasserstoff

6,1 g (51 % der Theorie) der Titelverbindung ausgefällt; nach dem Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser erhält man weiße Kristalle vom Fp. 236-246°C (Zers.)

Beispiel 18

1,3-Bis[4-(4-chlorbenzyl)-2,5-dimethyl-1-piperazinyl]-propan-tetrahydrochlorid-dihydrat

- a) Eine Lösung von 16 g p-Chlorbenzylchlorid in 75 ml Ethanol wird tropfenweise zu einer Lösung von 25 g 2,5-Dimethylpiperazin in 75 ml Ethanol zugegeben, die Mischung über Nacht gerührt und dann filtriert. Das Lösungsmittel wird durch Vakuumdestillation entfernt, der Rückstand 3 mal mit 350 ml Ether extrahiert, das Lösungsmittel verdampft und das verbleibende Öl an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Methylenchlorid/Methanol/Ammoniumhydroxid 45:5:1). Man erhält so 9,1 g (38 % der Theorie) 1-(4-Chlorbenzyl)-2,5-dimethylpiperazin als farblose Flüssigkeit; sie wird ohne weitere Reinigung für die folgende Umsetzung verwendet.
- b) Ein Gemisch aus 6,0 g 1-(4-Chlorbenzyl)-2,5-dimethylpiperazin, 2,0 g 1-Brom-3-chlorpropan, 3,2 g Triethylamin und 50 ml Ethanol werden 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, dem Rückstand 50 ml Wasser zugefügt und die Mischung 3 mal mit 150 ml Ether extrahiert. Das Lösungsmittel wird verdampft und das verbleibende Öl an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Methylenchlorid/Methanol/Ammoniumhydroxid 45:5:1). Das erhaltene Produkt wird in 150 ml Ether gelöst und mit einem Überschuß wasserfreier Salzsäure ausgefällt. Der Niederschlag wird in Wasser gelöst und durch Zugabe von Aceton 0,7 g der Titelverbindung in Form weißer Kristalle vom Fp. 204-214°C erhalten.

Beispiel 191,3-Bis-[4-(4-methoxybenzyl)-1-piperazinyl]-propan

Eine Mischung von 4,1 g 1-(p-Methoxybenzyl)piperazin, 1,6 g 1-Brom-3-chlorpropan, 25 ml Ethanol und 2,5 ml Triethylamin werden 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 25 ml Wasser vermischt und mit Ether extrahiert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wird ein gelbes Öl erhalten, das sich beim Stehen verfestigt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Heptan erhält man 2,3 g (51 % der Theorie) der Titelverbindung in Form weißer Kristalle vom Fp. 86-87°C.

Beispiel 201,3-Bis-[4-(3,4-dichlorbenzyl)-1-piperazinyl]-propan-tetrahydrochlorid

Eine Mischung von 5,2 g 1-(3,4-Dichlorbenzyl)-piperazin, 2,2 g 1-Brom-3-chlorpropan, 3,0 g Triethylamin und 20 g Ethanol werden unter Rückfluß erhitzt. Nach einer Stunde werden weitere 0,06 g 1-Brom-3-chlorpropan zugefügt, nach einer weiteren Stunden nochmals 0,06 g. Die Mischung wird über Nacht unter Rückfluß erhitzt und anschließend im Vakuum das Lösungsmittel abgezogen; man erhält eine gummiartige feste Masse, die mit 150 ml Ether vermischt und filtriert wird. Das Filtrat wird über Magnesiumsulfat getrocknet und danach so lange mit Chlorwasserstoff gesättigter Ether zugegeben bis die Mischung auf Lackmussauer reagiert. Der erhaltene Niederschlag wird in wenig Wasser gelöst und konzentrierte Salzsäure bis zur Bildung eines Niederschlags tropfenweise zugefügt. Die Zugabe der Salzsäure wird so lange fortgesetzt, bis sich kein weiterer Niederschlag bildet. Nach Filtrieren und Trocknen im Vakuum erhält man 4,5 g (44 % der Theorie) der Titelverbindung in Form weißer Nadeln vom Fp. 245-251°C. (Zers.).

Beispiel 211,3-Bis[4-(2-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-propan-tetrahydrochlorid

Ein Gemisch aus 8,4 g 1-(2-Chlorbenzyl)piperazin, 3,2 g 1-Brom-3-chlorpropan, 4,0 g Triethylamin und 30 g Ethanol werden über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit 150 ml Ether vermischt und filtriert. Das Filtrat wird über Magnesiumsulfat getrocknet und danach mit Chlorwasserstoff gesättigtem Ether langsam bis zur sauren Reaktion auf Lackmus zugegeben. Der erhaltene Niederschlag wird filtriert, getrocknet und gewogen. Man erhält 6,1 g (50 % der Theorie) der Titelverbindung, die nach Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser in Form weißer Kristalle vom Fp. 251-255°C vorliegt.

Beispiel 221,3-Bis-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]-propan-tetrahydrochlorid

Eine Mischung aus 5,7 g 1-(4-Methylbenzyl)piperazin, 2,4 g 1-Brom-3-chlorpropan, 25 ml Ethanol und 3,0 g Triethylamin werden 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 40 ml Wasser vermischt. Die wässrige Mischung wird 3 mal mit 150 ml Ether extrahiert; nach Verdampfen des Ethers erhält man ein leicht gelbliches Öl das sich beim Stehen verfestigt. Dieses Produkt wird in 50 ml Ether gelöst und mit Chlorwasserstoff gesättigter Ether bis zur sauren Reaktion auf Lackmus zugefügt. Der erhaltene Niederschlag wird in 20 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von Aceton die Titelverbindung in einer Ausbeute von 5,8 g (68 % der Theorie) in Form weißer Kristalle vom Fp. 245-252°C (Zers.) ausgefällt.

Beispiel 231,3-Bis[4-(3-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-propan-
dihydrochlorid-monohydrat

Eine Mischung aus 6,3 g 1-(3-Chlorbenzyl)piperazin, 2,4 g 1-Brom-3-chlorpropan, 50 ml Ethanol und 3,0 g Triethylamin werden 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Sodann werden 70 ml Wasser zugefügt, das Gemisch unter Vakuum auf etwa 70 ml eingeengt und die so erhaltene wässrige Mischung 3 mal mit je 150 ml Ether extrahiert. Nach dem Einengen des Extraktes in Vakuum erhält man ein rötlich-gelbliches Öl, das an Silikagel chromatographiert wird (Laufmittel Methylenchlorid/Methanol/Ammoniumhydroxid 45:5:1). Das so erhaltene Öl wird in 50 ml Ethanol gelöst und mit Chlorwasserstoff gesättigter Ether bis zur sauren Reaktion auf Lackmus zugegeben. Der Niederschlag wird abfiltriert, getrocknet und aus Wasser umkristallisiert. Man erhält 5,6 g (68 % der Theorie) der Titelverbindung in Form weißer Kristalle vom Fp. 248-257°C (Zers.).

Beispiel 241,3-Bis-[4-(3-(4-chlorphenyl)-propyl)-1-piperazinyl]-
propan-tetrahydrochlorid-monohydrat

- a) Ein Gemisch aus 40,6 g 3-(4-Chlorphenyl)propylchlorid, 130,0 g wasserfreiem Piperazin und 550 ml Ethanol werden 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Methylenchlorid/Methanol/Ammoniumhydroxid 45:5:1). Die entsprechenden Fraktionen werden vereinigt und zu einem Öl eingeengt, das mit 1400 ml 1N Salzsäure vermischt und dann filtriert wird. Das Filtrat wird mit konzentrierter wässriger Natronlauge auf pH 10 gebracht und anschließend 4 mal mit je 200 ml

Ether extrahiert. Der Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem Öl eingeeengt, das sich beim Stehen verfestigt. Das so erhaltene 1-[3-(4-Chlorphenyl)propyl]piperazin vom Fp. 54-62°C wird ohne weitere Reinigung für den nächsten Schritt eingesetzt.

- b) Eine Mischung aus 7,2 g 1-[3-(4-Chlorphenyl)propyl]piperazin, 2,4 g 1-Brom-3-chlorpropan, 3,5 g Triethylamin und 30 ml Ethanol werden 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Sodann wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit 40 ml Wasser vermischt und 3 mal mit je 150 ml Ether extrahiert. Der Extrakt wird zu einem gelben Öl eingeeengt, das an Kieselgel chromatographiert wird (Laufmittel Methylenchlorid/Methanol/Ammoniumhydroxid 45:5:1). Man erhält so 4,6 g (59 % der Theorie) 1,3-Bis-[4-(3-{4-chlorphenyl}-propyl)-1-piperazinyl]-propan als farbloses Öl. 3,0 g dieses Öls werden in 100 ml Ether gelöst und bis zur sauren Reaktion auf Lackmus mit Chlorwasserstoff gesättigter Ether zugegeben. Der erhaltene Niederschlag wird in 25 ml Wasser gelöst und so lange Aceton zugegeben, bis die Ausfällung beendet ist. Man erhält 2,7 g (41 % der Theorie) der Titelverbindung vom Fp. 245-246°C (Zers.) in Form weißer Kristalle.

Beispiel 25

1,3-Bis-[4-(4-chlor-3-trifluormethylbenzyl)-1-piperazinyl]-propan-tetrahydrochlorid

Eine Mischung aus 11,5 g 3-Chlor-4-trifluormethylbenzylchlorid, 5,3 g 1,3-Bis(1-piperazinyl)propan, 50 g Ethanol und 7,0 g Triethylamin werden 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch in Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit 150 ml Wasser vermischt und das Gemisch 5 mal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden 3 mal mit je 100 ml 1M

Natriumcarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu 6,8 g eines gelben Öls eingengt. Dieses Öl wird in 100 ml Hexan gelöst und filtriert. Das Filtrat wird 3 mal mit je 20 ml 2 %iger wässriger Essigsäure extrahiert, wobei das gewünschte Produkt im 2. und 3. Extrakt erscheint (Prüfung durch Dünnschichtchromatographie). Diese Extrakte werden vereinigt, mit 2N Natronlauge stark alkalisch gestellt und mit 100 ml Ether/Hexan (1:1) extrahiert. Der Extrakt wird über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel verdampft. Das verbleibende Öl (2,6 g) wird in 10 ml Methanol gelöst; nach Zufügen von 30 ml von mit Chlorwasserstoff gesättigtem Ether erhält man einen weißen Niederschlag. Weitere 50 ml Ether werden zugegeben und der Niederschlag abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung in Form farbloser Kristalle vom Fp. 265-268°C (Zers. > 250°C).

Beispiel 26

1,3-Bis-[4-(4-hydroxybenzyl)-1-piperazinyl]-propan

Eine Mischung aus 4,5 g 1,3-Bis[4-(4-methoxybenzyl)-1-piperazinyl]propan (siehe Beispiel 19) und 250 ml 49 %iger Bromwasserstoffsäure werden 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt, sodann abgekühlt und mit 125 ml Wasser verdünnt. Die wässrige Lösung wird filtriert und mit 2N Natronlauge auf pH 8 gebracht. Dieses Gemisch wird 3 mal mit jeweils 150 ml Ethanol extrahiert, der Alkohol durch Rotationsverdampfung entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid mit 1 % Ammoniumhydroxid und 10 % Methanol). Man erhält 1,3 g (31 % der Theorie) der Titelverbindung vom Fp. 197-201°C in Form weißer Kristalle.

Beispiel 271,3-Bis-[4-(4-brombenzyl)-1-piperazinyl]-propan-tetrahydrochlorid

Ein Gemisch aus 3,8 g 1-(4-Brombenzyl)piperazin, 7 g Ethanol, 1,2 g 1-Brom-3-chlorpropan und 1,6 g Triethylamin werden 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird durch Rotationsverdampfung entfernt, der Rückstand mit 50 ml Wasser gemischt und mit 2N Natronlauge auf pH 10 gebracht. Dieses Gemisch wird 2 mal mit Ether extrahiert (75 + 25 ml), die vereinigten Extrakte 2 mal mit je 25 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Diese Lösung wird mit Chlорwasserstoff gesättigtem Ether bis zur sauren Reaktion versetzt und der ausfallende Niederschlag abfiltriert und mit 100 ml Ethanol vermischt. Das Gemisch wird auf Rückflußtemperatur gebracht und tropfenweise mit Wasser versetzt, bis es in Lösung gegangen ist. Beim Abkühlen kristallisiert das Endprodukt aus, das abfiltriert wird. Man erhält 4,2 g (81 % der Theorie) der Titelverbindung vom Fp. 237-243°C in Form weißer Kristalle.

Beispiel 281,3-Bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-homopiperazinyl]-propan-tetrahydrochlorid

Ein Gemisch aus 4,5 g 1-(4-Chlorbenzyl)homopiperazin, 1,6 g 1-Brom-3-chlorpropan und 20 g Ethanol werden 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter Vakuum entfernt und das verbleibende Gemisch 3 mal mit je 75 ml Ether extrahiert. Nach dem Verdampfen des Ethers verbleibt ein Öl, das an Silikagel chromatographiert wird (Laufmittel Methylenchlorid, enthaltend 0,5 % konzentriertes Ammoniumhydroxid und 2,5 % Methanol). Die das Endprodukt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt, das Lösungsmittel verdampft, das verbleibende Öl

in Ether gelöst und die Lösung filtriert. Die verbleibende Etherlösung wird mit Chlorwasserstoff gesättigtem Ether bis zur sauren Reaktion auf Lackmus versetzt. Der sich bildende Niederschlag wird getrocknet; man erhält 1,4 g (22 % der Theorie) der Titelverbindung in Form weißer Kristalle, die nach Umkristallisieren aus wässrigem Ethanol einem Fp. vom 218-224°C aufweist (Zers.).

Beispiel 29

1,3-Bis-[4-(4-chlorphenyl)-butyl]-1-piperazinyl]-propan-tetrahydrochlorid

- a) Eine Mischung vom 26,4 g 4-(4-Chlorphenyl)butylchlorid, 86,1 g wasserfreiem Piperazin und 250 ml Ethanol werden über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird verdampft und der Rückstand 2 mal an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Methylenchlorid/Methanol/Ammoniumhydroxid 45:5:1). Die erste Fraktion enthält in der Hauptsache überschüssiges Piperazin, die zweite enthält 15,2 g 1-[4-(4-Chlorphenyl)-butyl]-piperazin als farbloses Öl, das sich beim Stehen verfestigt (Fp. 139-145°C). Die das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung für den nächsten Schritt verwendet.
- b) Eine Mischung aus 1,5 g 1-[4-(4-Chlorphenyl)butyl]piperazin, 0,5 g 1-Brom-3-chlorpropan, 0,7 g Triethylamin und 10 g Ethanol werden über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach Zufügen von 3,5 ml 2N Natronlauge wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid extrahiert und der Extrakt an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Methylenchlorid/Methanol/Ammoniumhydroxid 90:10:1). Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden zu einem Öl eingeeengt und dieses in Ether gelöst. Nach Zugabe von mit Chlorwasserstoff gesättigtem Ether erhält man eine Fällung von 0,7 g (31 % der Theorie) der

Titelverbindung als hellbraune feste Masse, die durch Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser in weiße Kristalle vom Fp. 213-217°C (Zers.) umgewandelt werden kann.

Beispiel 30

1,3-Bis-[4-(4-acetoxybenzyl)-1-piperazinyl]-propan

Eine Mischung aus 2,0 g 1,3-Bis-[4-(4-hydroxybenzyl)-1-piperazinyl]propan (siehe Beispiel 26), 1,0 g Pyridin und 50 g Essigsäureanhydrid werden über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Das Gemisch wird unter Vakuum zu einem bernsteinfarbigen Öl eingeengt, das mit 100 ml Phosphatpuffer (pH 8) gemischt und 3 mal mit je 100 ml Ether extrahiert wird. Der Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einer weißen festen Masse eingeengt. Nach Umkristallisieren aus Heptan erhält man 1,9 g (78 % der Theorie) der Titelverbindung in Form weißer Kristalle vom Fp. 102-105°C.

Beispiel 31

1,3-Bis-[4-(4-butoxybenzyl)-1-piperazinyl]-propan-tetrahydrochlorid

Ein Gemisch aus 1,0 g 1,3-Bis[4-(4-hydroxybenzyl)-1-piperazinyl]propan (siehe Beispiel 26), 10 ml 2N Natronlauge, 0,2 g Tetrabutylammoniumhydroxid (40 % in Wasser) und 5,0 g 1-Brombutan werden 3 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Sodann wird das Gemisch 3 mal mit je 75 ml Ether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem farblosen Öl eingeengt, das sich beim Stehen verfestigt. Dieses Produkt wird in 100 ml Ether gelöst und mit Chlorkwasserstoff gesättigtem Ether bis zur Beendigung des Niederschlags versetzt. Nach dem Filtrieren erhält man 1,4 g (91 % der Theorie) der Titelverbindung, die nach dem Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser in Form weißer Kristalle vom Fp. 207-218°C vorliegt.

Beispiel 321,3-Bis-[4-(4-chlorbenzyl)-2,3,5,6-tetramethyl-1-piperazinyl]-propan-tetrahydrochlorid

Eine Mischung aus 3 g 1-(4-Chlorbenzyl)-2,3,5,6-tetramethylpiperazin, 1 g 1-Brom-3-chlorpropan und 1 g Triethylamin wird 24 Stunden in 20 ml Ethanol unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das verbleibende Öl in Wasser gelöst und mit Ether extrahiert. Der Etherextrakt wird mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Man erhält die Titelverbindung aus der etherischen Lösung durch Ausfällen mit einem Überschuß an etherischer Salzsäure und Umkristallisieren aus Ethanol in Form weißer Kristalle.

Beispiel 331-[4-(4-Chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-3-[4-(2-carboxy-2-phenylethyl)-1-piperazinyl]-propan-tetrahydrochlorid

Eine Suspension von 340 mg 1-[4-(4-Chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-3-[4-(2-ethoxycarbonyl-2-phenylethyl)-1-piperazinyl]propan-tetrahydrochlorid in 10 ml Ethanol werden mit 1 ml wässriger 5M Natronlauge versetzt und eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Sodann wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit 1N Salzsäure (3 ml) vermischt und diese Mischung 2 mal mit je 10 ml Ether extrahiert. Der Extrakt wird verworfen und der pH-Wert der wässrigen Phase mit 1N Salzsäure auf 5,5 eingestellt. Sodann werden 10 ml gesättigte Kochsalzlösung zugegeben und die Mischung 2 mal mit je 10 ml Butanol extrahiert. Der Butanolextrakt wird filtriert und mit einem Überschuß etherischer Salzsäure versetzt. Der weiße Niederschlag wird gesammelt und aus wässrigem Ethanol umkristallisiert. Man erhält

140 ml (40 % der Theorie) der Titelverbindung in Form weißer Kristalle vom Fp. 230-245°C (Zers.).

Beispiel 34

1,3-Bis-[4-(3-(4-chlorphenyl)-propyl)-1-homopiperazinyl]-propan-tetrahydrochlorid

Ein Gemisch aus 3,8 g 1-[3-(4-Chlorphenyl)propyl]-homopiperazin, 1,2 g 1-Brom-3-chlorpropan, 1,8 g Triethylamin werden in 10 ml Ethanol 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand mit Wasser vermischt und mit Ether extrahiert. Der Ether wird verdampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Methylenchlorid/Methanol/Ammoniumhydroxid 35:5:1). Das erhaltene Öl wird in Ether gelöst und die Titelverbindung mit einem Überschuß an etherischer Salzsäure ausgefällt. Nach Umkristallisieren aus Ethanol erhält man das 1,3-Bis[4-(3-(4-chlorphenyl)-propyl)-1-homopiperazinyl]propan tetrahydrochlorid in kristalliner Form.

Beispiel 35

1,3-Bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-homopiperazinyl]-1,3-dioxopropan-dihydrochlorid

Zu einer Lösung von 2,2 g 1-(4-Chlorbenzyl)homopiperazin und 1 g Triethylamin in 10 ml Methylenchlorid werden bei Zimmertemperatur auf einmal 0,7 g Malonsäuredichlorid zugegeben und das Reaktionsgemisch eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgezogen, der Rückstand mit Wasser verrieben, das Rohprodukt mit Methylenchlorid extrahiert und durch Chromatographie an Silikagel gereinigt (Laufmittel Methylenchlorid/Methanol/Hydroxylamin 200:5:1). Die geeigneten

Fraktionen werden gesammelt, das Lösungsmittel verdampft, der Rückstand in Ether gelöst und mit überschüssiger etherischer Salzsäure versetzt; man erhält die Titelverbindung in kristalliner Form.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre nicht toxischen, physiologisch verträglichen Säureadditionssalze haben wertvolle pharmakodynamische Eigenschaften.

Sie entfalten insbesondere wegen ihrer starken Hemmung der Mediator-Freisetzung in zahlreichen Zellsystemen entzündungshemmende und antiallergische Eigenschaften in Warmblütern, wie Ratten, und sind deshalb geeignet zur Bekämpfung allergischer Erkrankungen wie allergischem Asthma, Rhinitis, Konjunktivitis, Heufieber, Urticaria, Lebensmittelallergien und dergleichen.

Die Mediator-Freisetzung aus Mastzellen und Basophilen kommt bei vielen allergischen und entzündlichen Erkrankungen vor. Die Aktivität von Substanzen, die die nicht-cytotoxische Exocytose solcher Mediatoren hemmen, kann in in-vitro-Modellen, wie sie die Hemmung der Mediator-Freisetzung aus isolierten Zellsystemen, ausgelöst durch eine Antigen-Antikörperreaktion, darstellt, getestet werden.

In der folgenden Tabelle sind die Daten zusammengestellt, die die biologische Wirksamkeit einiger der erfindungsgemäßen Verbindungen anhand verschiedener Tests zeigen. Folgende Zellsysteme werden in der Tabelle aufgeführt:

RPMC: Peritoneale Mastzellen-Präparationen von Ratten

GPBL: Mit Basophilen angereicherte Leukozyten von Meerschweinchen

HBL: Mit Basophilen angereicherte Leukozyten von Menschen.

Als klinische Standardsubstanzen dienen Theophyllin und Dinatrium-Cromoglycate (DSCG).

Verbindung des Beispiels	Hemmung der Mediator-Freisetzung		
	IC ₅₀ (µM) *		
	RPMC	GPBL	HBL
1	3	40	2
2	80	20	3
15	10	50	3
16	NT	10	0.7
24	0.5	9	0.7
Theophyllin	>1000	200	400
DSCG	-	-	>1000

* Konzentration der Verbindung, die benötigt wird, die Freisetzung pharmakologische Mediatoren aus den entsprechenden Zellen um 50 % zu hemmen.

NT = nicht getestet.

Für die pharmazeutische Verwendung können die erfindungsgemäßen Verbindungen warmblütigen Tieren topisch, peroral, parenteral, rektal oder durch Inhalation verabreicht werden. Die Verbindungen liegen hierbei als aktive Bestandteile in üblichen Darreichungsformen vor, zum Beispiel in Zusammensetzungen, die im wesentlichen aus einem inerten pharmazeutischen Träger und einer effektiven Dosis des Wirkstoffes bestehen.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, die oral gegeben werden, können in Form von Sirupen, Tabletten, Kapseln, Pillen und dergleichen vorliegen. Bevorzugt werden Zusammensetzungen in einer einheitlichen Dosierung oder in einer Form, in der der Patient eine Einzeldosis einnehmen kann. Tabletten, Pulver oder Pastillen können mit jeden für die Formulierung fester pharmazeutischer Zusammensetzungen geeigneten Hilfsstoff vermischt werden. Beispiele solcher Hilfsstoffe sind verschiedene Stärkearten, Lactose, Glucose, Saccharose, Cellulose, Calciumphosphat und Kalk. Die Zusammensetzungen können auch in Form von Kapseln (z.B. aus Gelatin) vorliegen, die den Wirkstoff enthalten oder in Form eines Sirups, einer Lösung oder Suspension. Geeignete flüssige pharmazeutische Trägerstoffe umfassen Ethylalkohol, Glycerin, Kochsalzlösung, Wasser, Propylenglycol oder Sorbitlösung, die mit aromatisierenden oder färbenden Stoffen versetzt sein können.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form von Suppositorien für die rektale Anwendung oder in Form einer wässrigen oder nicht wässrigen Injektionslösung, eine Suspension oder eine Emulsion in einer pharmazeutisch unbedenklichen Flüssigkeit vorliegen, wie z.B. sterilem, pyrogenfreiem Wasser oder einem für die parenterale Anwendung geeigneten Öl oder einer Mischung von Flüssigkeiten,

die bakteriostatische Mittel, Antioxidantien, Konservierungsmittel Puffersubstanzen oder Lösungen enthalten, die die anzuwendende Lösung in einen isotonischen Zustand versetzen; ferner können Dickungsmittel, Suspendierungsmittel oder andere pharmazeutisch unbedenkliche Zusätze beigelegt werden. Die Anwendung erfolgt in Form von Einzeldosierungen wie Ampullen oder verfügbaren Injektionsgeräten oder in Mehrfachdosierungsbehältern, z.B. einer Flasche, aus der die geeignete Menge entnommen werden kann, oder in fester Form oder in Form eines Konzentrates, das zur Herstellung einer Injektionslösung verwendet werden kann.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form von zur Inhalation geeigneten Aerosolen oder Lösungen, die in einem Nebulisator versprüht werden können, oder in Form eines mikrokristallinen Puders zum Einatmen entweder alleine oder in Kombination mit einem inerten Trägerstoff, z.B. Lactose, angewendet werden. Geeignet sind hierfür Partikel der aktiven Verbindungen mit einem Durchmesser von weniger als 20 Mikron, vorzugsweise weniger als 10 Mikron. Gegebenenfalls können hierbei kleinere Mengen anderer Antiallergika, Antiasthmatica und Bronchodilatoren, z.B. Sympatikomymetika wie Isoprenalin, Isotarin, Metaproterenol, Salbutamol, Phenylephrin, Fenoterol und Ephedrin, ferner Xanthinderivate wie Theophylline und Aminophylline oder Corticosteroide wie Prednisolon und Adrenergika wie ACTH zugelegt werden.

Zur topischen Anwendung an Haut, Nase oder Augen können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Form einer Salbe, einer Creme, einer Lotion, eines Gels, eines Aerosols oder einer Lösung vorliegen. Topische Lösungen für Nase und Augen können zusätzlich zu den erfindungsgemäßen Verbindungen geeignete Puffersubstanzen, Bakteriostatica, Antioxidantien und Viskositäts- verringernde

Mitt 1, in inem wässrigen Vehicel enthalten.

Beispiel von Mitteln, die die Viskosität erhöhen, sind Polyvinylalkohol, Cellulosederivate, Polyvinylpyrrolidon, Polysorbitanester oder Glycerin. Geeignete Bakteriostatika schließen ein Benzalkoniumchloride, Thimerosal, Chlorbutanol oder Phenylethylalkohol. Topische Augenpräparate können auch in Form von Salben in einer geeigneten inerten Base, bestehend aus Mineralöl, Petrolatum, Polyethylenglycolen oder Lanolinderivaten, zusammen mit Bakteriostatika vorliegen.

In den oben genannten Formulierungen enthält eine geeignete Dosis von 0,005 - 500 mg aktiven Wirkstoff. Die wirksame Dosis der erfindungsgemäßen Verbindungen hängt ab von der speziell verwendeten Verbindung, der Verfassung des Patienten und von der Häufigkeit und Art der Anwendung, liegt aber im allgemeinen zwischen 0,0001 mg/kg bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Üblicherweise werden den pharmazeutischen Präparaten geschriebene oder gedruckte Hinweise für die betreffende medizinische Anwendung, in diesem Fall als Antiallergikum für die Prophylaxe und die Behandlung für z.B. Asthma, Heufieber, Rhinitis oder allergisches Eczem, beigelegt.

Für die Herstellung pharmazeutischer Präparate werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I in üblicher Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägerstoffen und Aromastoffen, Duftstoffen und Farbstoffen gemischt und beispielsweise zu Tabletten verpreßt, in Kapseln eingefüllt, oder mit Zusatz entsprechender Adjuvantien, in Wasser oder in einem Öl, beispielsweise Maisöl, suspendiert oder gelöst.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können oral oder parenteral in flüssiger oder fester Form angewendet werden. Für Injektionslösungen wird bevorzugt Wasser verwendet, das diejenigen Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und/oder Puffersubstanzen enthält, die gewöhnlich für Injektionslösungen benutzt werden. Zusatzstoffe dieser Art umfassen beispielsweise Tartrat-, Citrat- und Acetat-Puffer, Ethanol, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Komplexbildner (z.B. EDTA) Antioxidantien (z.B. Natriumbisulfit, Natriummetabisulfit oder Ascorbinsäure), hochmolekulare Polymere (wie beispielsweise flüssige Polyethylenoxide) zur Viskositätsregelung und Polyethylen-derivate von Sorbitanhydriden.

Gewünschtenfalls können Konservierungsstoffe zugefügt werden, z.B. Benzoelsäure Methyl- oder Propyl-Paraben Benzalkoniumchlorid oder quarternäre Ammoniumverbindungen.

Zur Verwendung geeignete feste Trägerstoffe sind beispielsweise Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, mikrokristalline Cellulose, Talcum, Kieselsäure, Dicalciumphosphat und hochmolekulare Polymere (beispielsweise Polyethylenglycol).

Präparate für die orale Anwendung können gewünschtenfalls Geruchs- und/oder Süßungsmittel enthalten.

Für die topische Anwendung können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Form von Lösungen, Pudern oder Salben angewendet werden; hierzu werden sie z.B. mit physiologisch verträglichen Verdünnungsmitteln oder üblichen Salbengrundlagen vermischt.

Die folgenden Beispiele beschreiben einige pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine erfindungsgemäße Verbindung als aktiven Wirkstoff enthalten. Falls nicht besonders darauf hingewiesen wird, handelt es sich bei den Teilen

um Gewichtsteile.

Beispiel 36

Tabletten

Die Tablette enthält folgende Bestandteile:

1,3-Bis[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]propan tetrahydrochlorid	0,010 Teile
Stearinsäure	0,010 Teile
Glukose	<u>1,890 Teile</u>
	1,910 Teile

Herstellung:

Die Bestandteile werden in üblicher Weise gemischt und die Mischung in Tabletten von 1,91 g verpreßt; jede Tablette enthält 10 mg Wirkstoff.

Beispiel 37

Salbe

Die Salbe ist wie folgt zusammengesetzt:

1,3-Bis[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-2-hydroxypropan	2,000 Teile
Rauchende Salzsäure	0,011 Teile
Natriumpyrosulfit	0,050 Teile
Cetylalkohol/Stearylalkohol (1:1)	20,000 Teile
Weißes Vaseline	5,000 Teile
Synthetisches Bergamottöl	0,075 Teile
Destilliertes Wasser	ad 100,000 Teile

Herstellung:

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu einer Salbe vermischt; 100 g der Salbe enthalten 2,0 g des aktiven Wirkstoffs.

Beispiel 38Inhalationsaerosol

Das Aerosol ist aus folgenden Bestandteilen zusammengesetzt:

1,3-Bis[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-1,3-dioxopropan-dihydrochlorid-monohydrat	1,00 Teile
Sojalecitnin	0,20 Teile
Treibgasmischung (Freon 11, 12 und 14)	ad 100,00 Teile

Herstellung:

Die Bestandteile werden in üblicher Weise vermischt und in mit einem Dosierventil versehene Aerosolbehälter gefüllt, wobei das Dosierventil 0,5-2,0 mg des aktiven Wirkstoffs pro Betätigung des Ventils abgibt.

Beispiel 39Injektionslösung

Die Lösung setzt sich aus folgenden Bestandteilen zusammen:

1,3-Bis[4-(4-chlorphenethyl)-1-piperazinyl]propan-dihydrochlorid	5,0 Teile
Natriumpyrosulfit	1,0 Teile
EDTA-Natriumsalz	0,5 Teile
Natriumchlorid	8,5 Teile
Doppelt destilliertes Wasser	ad 1000,0 Teile

Herstellung:

Die einzelnen Bestandteile werden in einer genügenden Menge doppeldestilliertem Wasser gelöst, die Lösung bis zur angegebenen Konzentration mit weiterem doppeldestilliertem Wasser verdünnt, die erhaltene Lösung durch Filtrieren von suspendierten Partikeln befreit und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in 1 ml Ampullen gefüllt, die anschließend sterilisiert und verschlossen werden. Jeder Ampulle enthält 5 ml des Wirkstoffs.

Beispiel 40Topische Lösung (für Augen- oder Nasentropfen)

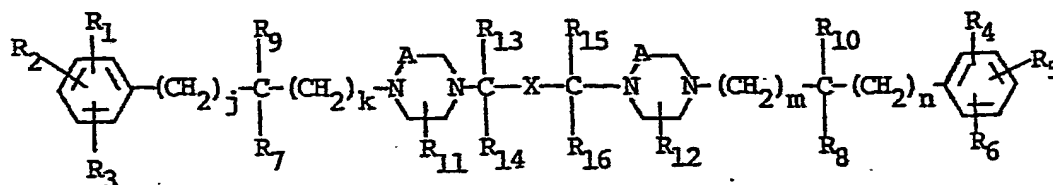
Die Lösung ist aus folgenden Bestandteilen zusammengesetzt:

1,3-Bis[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-2-hydroxypropan tetrahydrochlorid	0,020 Teile
Dinatriumhydrogenphosphat	0,758 Teile
Natriumdihydrogenphosphat	0,184 Teile
Natriumchlorid	0,365 Teile
Polyvinylalkohol	3,500 Teile
Benzalkoniumchlorid	0,010 Teile
Destilliertes Wasser	ad 100,000 Teile

Herstellung:

Die Bestandteile werden in üblicher Art gelöst. Die Lösung wird filtriert, wobei die Lösung für Augentropfen eine sterile Filtration erfordert. Jeder ml Lösung enthält 0,2 mg Wirkstoff.

Die in den Beispielen 36 bis 40 genannten Wirkstoffe können durch jeden anderen von der allgemeinen Formel I umfaßten Wirkstoff oder einen seiner nicht toxischen pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze ersetzt werden. Ebenso kann der Anteil an Wirkstoff innerhalb der oben angegebenen Dosierung variiert werden, und auch Menge und Art der inerten pharmazeutischen Trägerstoffe können aufgrund spezieller Erfordernisse abgeändert werden.

Patentansprüche1. Neue Bis-(Piperazinyl-bzw. Homopiperazinyl)alkane
der allgemeinen Formel

worin

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 und R_6 die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die Hydroxygruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Acyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogen, Trihalogenmethyl, Di-(Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen)-amino, (Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen)-carbonyl, Nitro, Cyano oder Acyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen;

R_7 und R_8 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Methyl, Hydroxy, Carboxy, (Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen)-carbonyl, Hydroxymethyl, Phenyl oder p-Chlorphenyl;

R_9 und R_{10} Wasserstoff oder Methyl

j und k Indices von 0 - 3, insgesamt jedoch nicht mehr als 4;

m und n Indices von 0 - 3, insgesamt jedoch nicht mehr als 4;

A $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; oder

R_7 und R_9 zusammen oder R_8 und R_{10} zusammen Oxo, mit der Maßgabe, daß k oder m von 0 verschieden sind; oder

R_7 und R_9 zusammen und R_8 und R_{10} zusammen Oxo, mit der Maßgabe, daß k und m von 0 verschieden sind; oder

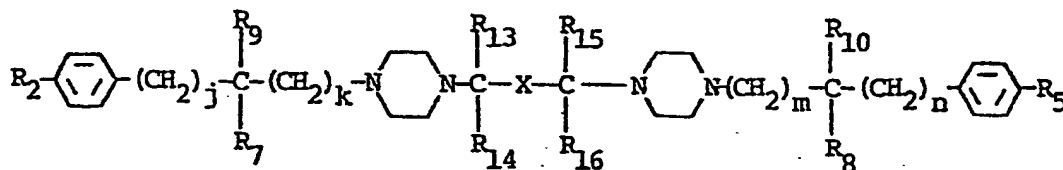
R_{11} und R_{12} , die gleich oder verschieden sein können, einen bis vier Methylsubstituenten an den Kohlenstoffatomen eines Piperazinrings ($A = -CH_2-$);

R_{13} , R_{14} , R_{15} und R_{16} , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder Methyl oder

R_{13} und R_{14} zusammen und/oder R_{15} und R_{16} zusammen Oxo; und

X eine Alkylenkette mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, bedeutet und deren physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

2) Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 der allgemeinen Formel



worin

j , k , m und n 0, 1, oder 2;

R_2 und R_5 Wasserstoff, Chlor, Methyl oder niederes Alkoxy;

R_7 und R_9 beide Wasserstoff, oder, im Falle $k \neq 0$, einer der Reste R_7 und R_9 Wasserstoff und der andere Hydroxy, oder, im Falle j und $k = 0$, einer der Reste R_7 und R_9 Wasserstoff und der andere $-C_6H_4-R_2$, oder im Falle $k \neq 0$ beide Reste R_7 und R_9 zusammen Oxo.

R_{13} , R_{14} , R_{15} und R_{16} , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder Methyl, oder

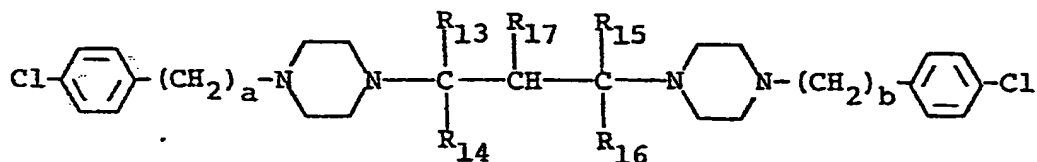
R_{13} und R_{14} zusammen und/oder R_{15} und R_{16} zusammen Oxo;

R_8 und R_{10} beide Wasserstoff oder, im Falle $m \neq 0$, einer der Reste R_8 und R_{10} Wasserstoff und der andere Hydroxy, oder

einer der Reste R_8 und R_{10} Wasserstoff und der andere $-C_6H_4R_5$ oder $-COO-$ (Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen), oder, im Falle $m \neq 0$, beide Reste R_8 und R_{10} zusammen Oxo; und

X eine Alkylkette mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, bedeutet, und deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

3) Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 der allgemeinen Formel



worin R_{13} und R_{14} Wasserstoff oder zusammen Oxo;

R_{17} Wasserstoff oder Hydroxy;

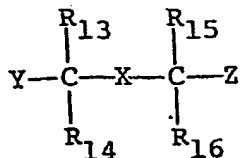
R_{15} und R_{16} Wasserstoff oder zusammen Oxo; und

a und b 1, 2, 3 oder 4 bedeuten

und deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

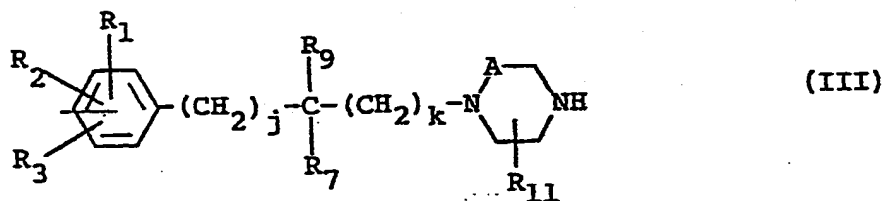
- 4) 1,3-Bis[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]propan und dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.
- 5) 1,3-Bis[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-2-hydroxypropan und dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.
- 6) 1,3-Bis[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-1,3-dioxopropan und dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.
- 7) 1,3-Bis[4-(4-chlorphenethyl)-1-piperazinyl]propan und dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.
- 8) 1,3-Bis[4-(3-{4-chlorphenyl}-propyl)-1-piperazinyl]propan und dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.
- 9) Verfahren zur Herstellung neuer Bis-(piperazinyl- bzw. Homopiperazinyl)alkane der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung symmetrischer Verbindungen der allgemeinen Formel I,

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



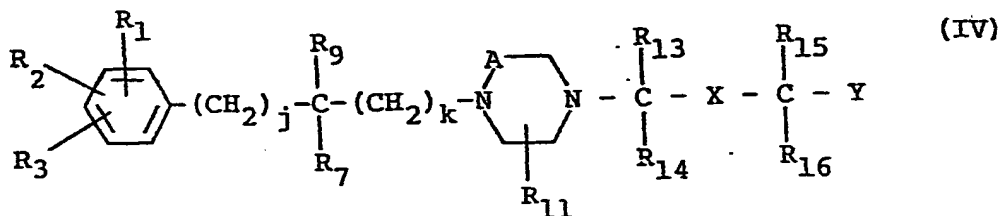
(II)

worin R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und Y und Z reaktive Gruppen bedeuten, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

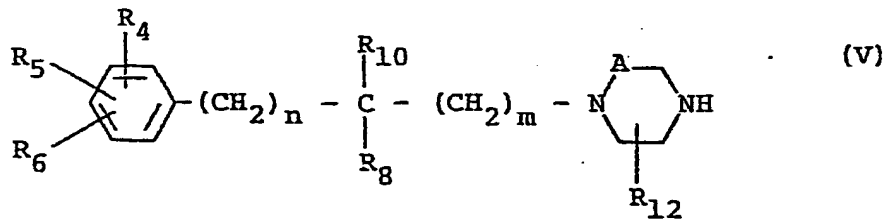


worin R_1 , R_2 , R_3 , R_7 , R_9 , R_{11} , j, k und A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt, oder daß man

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel

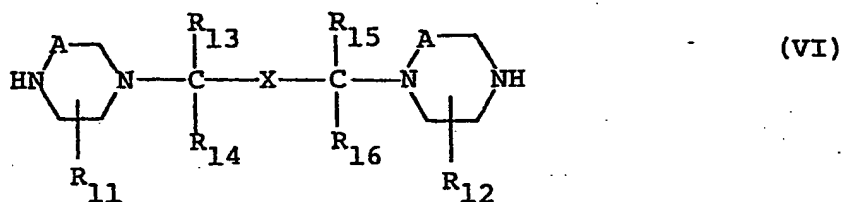


worin R_1 , R_2 , R_3 , R_7 , R_9 , R_{11} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , X, Y, j, k und A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

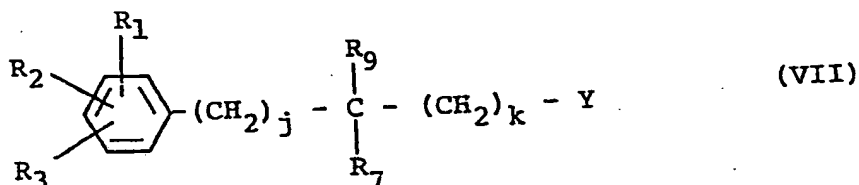


worin R_4 , R_5 , R_6 , R_8 , R_{10} , R_{12} , m , n und A die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt, oder daß man

- c) zur Herstellung solcher Endprodukte der allgemeinen Formel I, die mit Bezug auf die zentrale Gruppe X symmetrisch sind, eine Verbindung der allgemeinen Formel

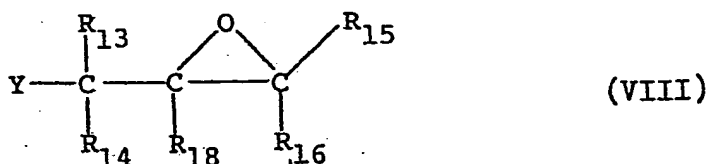


worin R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , X und A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R_1 , R_2 , R_3 , R_7 , R_9 , Y , j und k die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt, oder daß man

- d) zur Herstellung solcher Endprodukte der allgemeinen Formel I, in denen X eine Carbinolgruppe bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R_{13} , R_{14} , R_{15} und R_{16} die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

R_{18} Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest bedeutet und

Y die gleiche Bedeutung hat wie in Formel II, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V umgesetzt, und daß man gegebenenfalls ein nach einem der Verfahren a - d hergestelltes Endprodukt der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise in ein physiologisch unbedenkliches Säureadditionssalz überführt.

- 10) Pharmazeutische Präparate, enthaltend als Wirkstoff Verbindungen der allgemeinen Formel I in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
- 11) Pharmazeutische Präparate, enthaltend als Wirkstoff Verbindungen der allgemeinen Formel I in Kombination mit weiteren pharmakodynamisch wirksamen Stoffen sowie üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
- 12) Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel I mit üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen zur üblichen pharmazeutischen Anwendungsformen verarbeitet.
- 13) Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel I in Kombination mit anderen pharmakodynamisch wirksamen Stoffen, sowie üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen zu üblichen

pharmazeutischen Anwendungsformen verarbeitet.

- 14) Methode zur Unterdrückung allergischer Reaktionen und Entzündungen in Warmblütern, dadurch gekennzeichnet, daß man dem Warmblüter eine wirksame antiallergische oder entzündungsbemmende Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 peroral, parenteral, topisch oder durch Inhalation verabreicht.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0122488

Nummer der Anmeldung

EP 84 10 2979

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 3)
X	Patent Abstracts of Japan Band 2, Nr. 34, 8. März 1978 Seite 4386C77 & JP-A-52-131590	1, 9, 10	C 07 D 403/06 A 61 K 31/495
A, D	--- Chemical Abstracts Band 54, Nr. 1, 10. Januar 1960, Columbus, Ohio, USA C.B. POLLARD et al. "Derivatives of piperazine. XXXIV. Some reactions of trimethylene chlorobromide with 1-arylpiperazine", Spalte 551c-i & J. Org. Chem., Band 24, 1959, Seiten 764-767	1, 9	
A, D	--- Chemical Abstracts Band 63, Nr. 7, 27. September 1965, Columbus, Ohio, USA S. CHIAVARELLI et al. "Curare-like active quaternary ammonium derivatives of 1-benzylpiperazine", Spalten 8362f-8363a & Farmaco Ed. Sci., Band 29, Nr. 4, 1965, Seiten 229-237	1	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 2)
			A 61 K 31/495 C 07 D 403/06
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 14-06-1984	KNAACK M Prüfer
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet		E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist	
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie		D : in der Anmeldung angeführtes Dokument	
A : technologischer Hintergrund		L : aus andern Gründen angeführtes Dokument	
O : mündliche Offenbarung			
P : Zwischenliteratur			
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze		& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	